

Linaklotidi

Constella 290 mikrog kovat kapselit, Almirall, S.A., Espanja

Linaklotidi on tarkoitettu aikuisille keskivaikean tai vaikean ummetuspainotteisen ärtyvän suolen oireyhtymän oireenmukaiseen hoitoon. Se on lumetta tehokkaampi, mutta noin puolet potilaista ei hyödy hoidosta. Hoitavan lääkärin on arvioitava säännöllisesti, onko hoidon jatkaminen perusteltua. Ripuli on erittäin yleinen linaklotidin haitta.

Ärtyvän suolen oireyhtymä (irritable bowel syndrome, IBS) on krooninen toiminnallinen suolistovaiva. Sen oireita ovat toistuva ja/tai pitkittynyt ulostamiseen liittyvä vatsakipu tai -vaiva sekä poikkeavat ulostamisfrekvenssi ja ulosteen konsistenssi. Diagnoosi perustuu tyyppisiin oireisiin (Rooma III kriteerit), joiden perusteella tauti luokitellaan ummetuspainotteiseen, ripulipainotteiseen, sekamuotoiseen ja luokittelemattomaan alaluokkaan. Muut sairaudet on suljettava pois oirekuvan mukaisesti.

Ärtyvän suolen oireyhtymä on varsin yleinen sairaus. Arvioitu esiintyvyyys vaihtelee 5:stä jopa 20 %:iin riippuen käytetyistä kriteereistä. Oireyhtymän etiologiaa ei tunneta, mutta on todennäköistä, että selittäviä tekijöitä on useita ja niiden merkitys vaihtelee potilaskohtaisesti.

Suuri osa potilaista tulee toimeen ilman lääkitystä. Ruokavalio voi vaikuttaa oireisiin ja osa potilaista hyötyy ruokavaliomuutoksista. Mahdollinen lääkehoito suunnataan tärkeimmän oireen mukaan. Ummetuspainotteisen IBS:n hoidossa on tähän asti käytetty lähinnä kuituvalmisteita ja osmoottisia laksatiiveja.

Linaklotidia sisältävä Constella on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon aikuisten keskivaikeaan tai vaikeaan ärtyvän suolen oireyhtymään, johon liittyy ummetusta (IBS-C). Suositeltu annos on yksi kapseli kerran vuorokaudessa. Lääke kannattaa ottaa vähintään puoli tuntia ennen ruokailua ripulin ja muiden ruuansulatuselimestöön kohdistuvien haittojen vähentämiseksi. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta annokseen.

3-vaiheen tutkimuksissa 54 % linaklotidilla hoidetuista potilaista saavutti vasteen vatsakipuun tai -vaivoihin, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaava määrä oli 39 %. Hoitavan lääkärin tulee säännöllisesti arvioida, onko jatkuva hoito tarpeen.

Farmakologia

Linaklotidi on 14 aminohapon synteettinen peptidi, joka on guanylaattisyklaasi-C- eli GC-C-reseptorin agonisti. GC-C-reseptorit sijaitsevat suolen epiteelisoluissa apikaalisesti, ja niiden aktivoituminen johtaa solunsisäisen syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuuden suurenemiseen. Tämä aiheuttaa solukalvojen johtokykyä säätelevän proteiinin (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) aktivoitumisen, mikä lisää kloridin ja bikarbonaatin erittymistä suolen onteloon. Suolistonesteen määrä lisääntyy ja paksusuolen läpikulku aika nopeutuu. cGMP:tä kulkeutuu epiteelisoluista myös limakalvonalauskudokseen, missä sen uskotaan vähentävän kipusydien aktiivisuutta.

Maha-suolikanavan proteolyttiset entsyymit pilkkovat linaklotidin useiksi metaboliiteiksi. Niistä yksi, 13 aminohapon destyrosiini, vaikuttaa kuten linaklotidi. Linaklotidia tai destyrosiinia ei imeydy suolesta merkittäviä määriä muualle elimistöön, eikä tutkimuksissa ole havaittu yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Linaklotidi voi kuitenkin aiheuttaa vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia, minkä seurauksena muiden lääkeaineiden imeytyminen saattaa vähentyä. Muunlaiset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä in vitro -tutkimusten perusteella.

Teho

Linaklotidin teho IBS-C-potilaiden oireiden hoidossa osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa 3-vaiheen kliinisessä tutkimuksessa. Potilaat täyttivät IBS-C-sairauden Rooma II -kriteerit, ja 90 % heistä oli naisia.

LIN-MD-31- tutkimuksessa 406 potilasta sai 290 mg linaklotidia ja 397 potilasta lumelääkettä kerran päivässä. 12 viikon hoidon jälkeen linaklotidilla hoidetuista potilaista 39 % saavutti IBS-astetta lievittävän vasteen ja 54 % saavutti vasteen vatsakipuun tai -vaivoihin. Lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaavat määrät olivat 17 % ja 39 %.

Tutkimuksessa MCP-103-302 linaklotidiryhmään satunnaistettiin 401 potilasta ja lumeryhmään 403 potilasta, ja hoito kesti 26 viikkoa. 12 viikon kohdalla tulokset olivat samankaltaiset kuin tutkimuksessa LIN-MD-31: linaklotidilla hoidetuista potilaista 37 % saavutti IBS-astetta lievittävän vasteen ja 55 % saavutti vasteen vatsakipuun tai -vaivoihin, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaavat määrät olivat 19 % ja 42 %. Hoidon teho säilyi oleellisesti samanlaisena viikolle 26 asti.

Haittavaikutukset

3-vaiheen päätutkimuksissa 9 % linaklotidilla ja 2,5 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista keskeytti tutkimuksen haittatapahtuman vuoksi. Merkittävimmät haittatapahtumat olivat ripuli (20 % vs. lumeryhmä 3,0 %), vatsakipu (5,1 % vs. lumeryhmä 3,3 %) ja ilmavaivat (4,3 % vs. lumeryhmä 1,9 %). Turvallisuustutkimuksissa ripulia on havaittu noin 32 %:lla potilaista; iäkkäillä potilailla ripuli on erityisen yleinen haitta. Päätutkimuksissa ripuli ei yleensä aiheuttanut kliinisesti merkittäviä neste- tai elektrolyytitasapainon häiriöitä.

Pohdinta

Ärtyvän suolen oireyhtymä on yleinen tauti. Linaklotidi vaikuttaa uudella mekanismilla ja on tervetullut lisä lääkevalikoimaan. Constella on tällä hetkellä ainoa ummetuspainotteisen ärtyvän suolen oireyhtymän hoitoon rekisteröity lääkevalmiste EU:ssa. Kahdessa päätutkimuksessa se oli selvästi tehokkaampi kuin lumelääke. Koska noin puolet tutkimushenkilöistä ei saanut merkittävää hoitovastetta päätutkimuksissa, on lääkkeen hyöty arvioitava potilaskohtaisesti noin kuukauden kuluttua sen aloittamisesta.

Linaklotidi vaikuttaa suolistossa paikallisesti eikä se imeydy käytännössä lainkaan. Lääkettä voi siksi käyttää myös maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Haittavaikutukset kohdistuvat ensisijaisesti ruuansulatuskanavaan. Ripuli on erittäin yleinen haitta, mutta hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää sen vuoksi. Pitkäkestoisen hoidon turvallisuutta koskevat tutkimukset ovat käynnissä.

Juha Vakkilainen
LT, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sicl-verkkolehdessä 19.6.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2012; 367: 1626–35.

Chey WD, ym. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1702–12.

Punkkinen J. Uusia lääkkeitä ummetuksen hoitoon. Suom Lääkäril 2013; 68: 1113–7.

Rao S, ym. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1714–24.

HYVÄTIETÄÄ

Constella-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 26.11.2012. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.